ARCHIVES

DE

PARASITOLOGIE

Paraissant tous les trois mois

SOUS LA DIRECTION DE

RAPHAËL BLANCHARD

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

EXTRAIT

SU I CORPI FUXINOFILI DI RUSSELL

PER

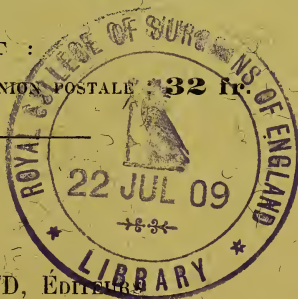
il Dott. GIUSEPPE PIANESE

(Tavole IV e V).

ABONNEMENT :
PARIS ET DÉPARTEMENTS : **30 fr.** | UNION POSTALE : **32 fr.**

PARIS
GEORGES CARRÉ et C. NAUD, ÉDITEURS
3, Rue Racine, 3

1898

Extrait des *Archives de Parasitologie*, I, n° 4, page 605, année 1898

SU I CORPI FUXINOFILI DI RUSSELL [1]

PER

il Dott. GIUSEPPE PIANESE

(Tavole IV e V).

La questione de' corpi fuxinofili è abbastanza nota.

Nel 1890 Russell (**1**), colorando con fucsina fenica e verde al jodo, entro le cellule cancerigne di 43 carcinomi, su 45 esaminati, riscontrò dei corpiccioli rotondi, molto rifrangenti, omogenei, di grandezza varia e in vario numero e modo aggruppati, i quali si coloravano in rosso vivace dalla fuxina, mentre i nuclei si tingevano in verde. Egli, sotto la influenza della ipotesi della natura parassitaria del cancro, questi corpi fuxinofili interpretò come Blastomiceti, e ritenne come gli specifici parassiti del cancro; e il mondo scientifico tutto questa sua opinione accolse con favore e ritenne esatta.

Senonchè, nel 1892, le ricerche di Sudakevitch (**2**), di Foà (**3**), di Ruffer e Walker (**4**), e di altri misero in evidenza, entro le cellule cancerigne, altri speciali corpiccioli; i quali più di quelli di Russell parve avessero caratteri di parassiti, e che Metshnikov (**5**) classificò fra i Coccidî.

E allora i Blastomiceti di Russell furono messi da parte, e molti lavori vennero alla luce ne' quali si cercò di dimostrare che i corpi fuxinofili o non erano addirittura parassiti, o, per lo meno, non erano i parassiti specifici del cancro.

Già Cazin (**6**), che prima di Russell questi corpi aveva visti e figurati, aveva opinato fossero dovuti a degenerazione jalina del protoplasma: e Bergonzini (**7**) credette si trattasse di gocciole di sostanza provenienti dalla cariolisi nucleare, oppure di qualche cosa analoga se non simile ai *Nebenkerne*, messi in libertà dopo distruzione delle cellule nelle quali eransi generati; Schattock e Ballance (**8**) li ritennero come il prodotto di una speciale coagulazione delle sostanze albuminoidee cellulari; Raum (**9**), come

(1) Istituto anatomo-patologico della R. Università di Napoli (Direttore il Prof. O. von Schrön).

metamorfosi adiposa del protoplasma delle cellule cancerigne; Klein (10) credette di doverli assimilare alle granulazioni di Altmann del protoplasma, imbevute di sostanza adiposa; Nöggerath (11), fossero particelle globose di nuclei distrutti; Rossi (12) li ritenne come dovuti ad una degenerazione ialina, intesa nel senso più largo; Touton (13) opinò che fossero formati di una sostanza ialina, identica alla sostanza ialina globosa che Klebs ha riscontrata come turaccioli entro i vasi cerebrali nelle gravi malattie del cervello; ed altri, altra cosa.

E che cotesti corpi di Russell non fossero gli specifici parassiti del cancro risultava chiaro dall' osservazione, che Russell istesso li aveva rinvenuti in un sarcoma a cellule giganti, in una gomma della dura madre, in un' ulcerazione sifilitica del laringe, in un adenoma mammario, in un' artrite tubercolare del ginocchio, e in un ulcus cruris cronicum; Hauser (14), in una tonsilla difterica; Schattock e Ballance (8), nelle glandole tubercolari e nelle tonsille difteriche; Cazin e Duplay (14), non soltanto nel cancro, ma anco in tessuti tubercolari, in una elefantiasis della vulva, in infiammazioni croniche cutanee, in periostiti alveolo-dentarie; e Klein (10), nelle glandole linfatiche tubercolari e in una tonsilla difterica; e Letulle (15), in un' ulcera necrotica semplice dello stomaco, nella endocardite ulcerosa, nella tubercolosi polmonale cronica, nelle adeniti tubercolari, in due fistole perineali e in un caso di nefrite cronica; e Rossi (12), in due casi di tubercolosi polmonale, sopra tre esaminati; ed io (16), nelle glandole tubercolari, e in glandole di diabetici senza tubercolosi, nell' ulcera sifilitica, in processi infiammatorii cronici della cute, nella lepra, nei linfomi tifosi; ed altri, in altri tessuti patologici.

Ma quando, per le ragioni innanzi esposte, i Blastomiceti di Russell parea fossero del tutto caduti in oblio, ecco che un valoroso osservatore italiano, il Sanfelice (17-20) in una serie di geniali ricerche li rimette in onore, strenuamente sostenendo che il parassita del cancro è un Blastomicete, come Russell per il primo aveva affermato; e che se le critiche de' diversi osservatori alle vedute di Russell erano un tempo giustificate dal fatto, che l'autore inglese della sua affermazione non avea offerto la prova sperimentale, esse non hanno più alcun valore oggi che cotesta prova sperimentale può essere data agevolmente.

E che i corpi di Russell in specie, come tutti gli altri parassiti dai varii autori descritti ne' tumori maligni, sieno dei Blastomiceti, Sanfelice afferma fondandosi su due ordini di ricerche: le sperimentali, e le istologiche.

E le ricerche sperimentali si possono riassumere brevemente così: vi è un Blastomicete, il *Saccaromyces neoformans,* isolato da frutta in fermentazione, il quale inoculato in cultura pura negli animali da esperimento (Cani e Polli, principalmente) dà origine a delle neoformazioni ora connettivali, ora epiteliali (**17**-**19**) ; e inoltre, perchè, mediante la inoculazione di una cultura pura di questo *Saccharomyces neoformans* nei Gatti, vengono riprodotti costantemente nei loro organi (glandole linfatiche del mesentere, milza, midollo delle ossa) quei corpiccioli che Russell ed altri ricercatori hanno riscontrato nei tumori maligni dell' Uomo e nelle croniche infiammazioni (**20**).

E quelle istologiche si possono riassumere brevemente cosi: i corpi di Russell e tutti quegli altri corpiccioli speciali, che si riscontrano ne' carcinomi e ne' sarcomi, sono dei Blastomiceti : 1° perchè morfologicamente sono identici a' Blastomiceti che si riscontrano nelle neoformazioni sperimentali blastomicetiche ; 2° perchè, secondo Binaghi (**21**), con gli acidi e gli alcali si comportano all' istesso modo de' Blastomiceti ; e 3° perchè come i Blastomiceti reagiscono a certi metodi di colorazione, pe' Blastomiceti specifici.

Ora in un mio lavoro (**22**) io ho cercato di dimostrare che nessuna delle prove istologiche, innanzi ricordate, è interamente esatta ; poichè a me pare :

1° Che non sia giusto affermare recisamente che tutti i pseudococcidii del cancro, o corpi cancerosi, hanno la più completa identità morfologica co' Blastomiceti ; chè vi ha corpi cancerosi di così fine e complicata struttura quale i Blastomiceti non assumono mai nè nelle culture nè nei tessuti ;

2° Che la sostanza colloidea si comporta di fronte agli alcali e agli acidi alla istessa guisa dei Blastomiceti, come quella che resiste all' acido acetico concentrato ; all' acido fenico (1 : 3) ; all' acido solforico concentrato ; all' acido nitrico fumante ; alla soluzione satura di potassa ; all' ammoniaca, ecc. ;

3° Che alle colorazioni specifiche di Sanfelice, così come i

Blastomiceti, reagiscono, oltre gli epitelî cornei o in via di corneificazione e l' emasie degenerate, anche i corpi amilacei e propriamente quelli che per forma e costituzione si hanno a ritenere di più antica formazione, le pseudonavicelle del Coccidio oviforme in via di degenerazione, la sostanza colloidea giovine entro i lumi glandolari della tiroide, alcuni de' corpi prostatici, ecc.

Onde, da tutto quello che innanzi io ho esposto, a me pare risulti chiaro, come la questione de' corpi di Russell, almeno dal lato istologico, è tutt' altro che *passata in giudicato*, come crede Binaghi (**21**); e però, essendomi occorso di imbattermi in un carcinoma dello stomaco molto ricco in corpi a fuxina, ho creduto non del tutto inopportuno tornare sulla questione, alla quale io ho sommariamente accennato nel mio lavoro sul carcinoma (**16**), istituendo da una parte, nel caso occorsomi, ricerche istologiche e sperimentali per indagare la natura e la genesi vera de' corpi di Russell; e dall' altra cercando di riprodurre sperimentalmente i corpi a fuxina.

Il 28 aprile del 1896, proveniente dalla I. sala Beneficenza dell'Ospedale Gesù e Maria, pervenne all' Istituto di anatomia patologica il cadavere di un Uomo, dell' età di 70 anni, di sviluppo e conformazione scheletrica regolari, nutrizione molta scaduta, e con una leggera tinta giallo-paglierina de' comuni tegumenti.

All' autossia, dopo 18 ore dalla morte da me praticata, per incarico del Direttore dell' Istituto Prof. von Schrön, ecco, succintamente, che cosa riscontrai:

a) All' apertura della cavità cranica: iperemia e leggero ispessimento della dura madre; leggero idrocefalo subaracnoideo e ventricolare; iperemia da stasi e edema delle molli meningi e del cervello.

b) All' apertura della cavità toracica: *pleurite, mediastinite* e *pericardite neoplastiche:* cuore ingrandito principalmente nel diametro verticale (10^{cm}), leggera ateromasia dell' aorta, ipertrofia del ventricolo sinistro (11^{mm}) e ipertrofia e dilatazione del ventricolo destro; endocardio ventricolare e de' seni ispessito; apparecchi valvolari sani: polmoni iperemici e edematosi.

c) All' apertura della cavità addominale: stomaco fortemente dilatato e in direzione verticale, di modo che il piloro corrispondeva nel punto ove la linea parasternale di sinistra incrocia la ombelicale

trasversa; e le tre porzioni del duodeno deviavano dalla loro normale posizione, così che la prima avea direzione verticale, la seconda orizzontale, la terza obliqua da sinistra a destra. *Aperto lo stomaco, il piccolo cul di sacco era riempito da una massa neoplastica della grandezza di un pugno, a noduli alcuni piccoli e consistenti, altri grossi e pastosi, per un largo e semicircolare picciuolo impiantata in vicinanza del piloro.* Il fegato, leggermente ingrandito, con superficie liscia, consistenza normale, presentava al disotto della capsula de' *piccoli noduletti della grandezza di un acino di miglio, di un colorito grigio-perlaceo*, che al taglio si riscontravan sparsi per tutto il parenchima. Il pancreas appariva, ad occhio nudo, normale. La milza, aderente al diaframma, presentava le note di una splenite e perisplenite croniche: i reni, quelle di una cronica nefrite interstiziale. L'uretere, la vescica, i testicoli, ecc., le articolazioni, le ossa, non presentavano lesioni degne di nota.

Raschiato con coltello, sterilizzato alla fiamma, un po' di tessuto del tumore dello stomaco ed esaminatolo in acqua sterile al 0.75 % di cloruro di sodio, riscontrai, oltre alle numerose cellule cilindriche, un gran numero di grosse cellule più o meno rotondeggianti e rigonfie, con un nucleo abbastanza visibile respinto verso la periferia, e con un corpo protoplasmatico più o meno ripieno di corpiccioli rotondi, molto rifrangenti con un leggere riflesso bluastro, di grandezza varia e in vario numero aggruppati e propriamente così che la grandezza loro era in ragione inversa del loro numero. Questi corpiccioli non avevano movimento proprio, e i più piccoli erano omogenei, mentre quelli di una media grandezza presentavano un certo raddensamento centrale della sostanza onde risultavano costituiti; e quelli di un volume ancora più grande apparivano manifestamente formati di due parti distinte, di un blocco centrale più oscuro e denso e di un alone periferico più chiaro e tenue.

Corpi come questi ultimi si riscontravano a preferenza liberi in mezzo alle gittate di connettivo.

Mi trovavo così di fronte a un carcinoma molto ricco in corpi di Russell: e, conscio delle controversie esistenti sulla genesi de' corpi fuxinofili, credetti il caso occorsomi molto si prestasse a ricerche parassitologiche, sperimentali e istologiche, adatte a con-

tribuire alla soluzione di questo arduo problema delle natura parassitaria o non de' corpi di Russell.

1° Dai noduli più giovani come da' più antichi dello stomaco, come da quelli del fegato, con tutte le regole per simili investigazioni raccomandate, praticai innesti in tubi e in capsule di Petri su tutti i terreni di cultura adatti per i Blastomiceti, e su quelli confacenti per gli Schizomiceti.

2° Dal centro de' noduli più recenti come da' più antichi del tumore dello stomaco, previamente sterilizzati alla superficie con soluzione di sublimato e consecutivo prolungato lavaggio in acqua sterile, con la più minuziosa tecnica asportai piccolissimi pezzettini, ed alcuni innestai nel tessuto connettivo di tre Cavie e tre Conigli, e nelle vicinanze delle glandole mammarie di due Cagne; ed altri, emulsionati accuratamente in acqua sterile, iniettai nel peritoneo di due Cavie, di un Coniglio e di una Cagna.

3° De' pezzettini poi del tumore, scelti da diverse località, fissai in vari liquidi: nell' alcool assoluto e nel liquido di Müller per le ricerche de' Blastomiceti co' metodi di Sanfelice; nel sublimato e nella mia miscela osmo-cromo-platino-formica per le ricerche istologiche e de' Blastomiceti; e nell' alcool ordinario per istudiare il modo di comportarsi de' corpi di Russell di fronte agli alcali e agli acidi.

E i risultati di tutte queste ricerche sono, partitamente, i seguenti:

1° In nessuno de' tubi come in nessuna delle capsule di Petri, su' più vari ed adatti mezzi di cultura, osservai sviluppo di Blastomiceti (1).

2° In nessuno degli animali da esperimento innestati con pezzi del tumore, o inoculati con emulsione di questo, m'è capitato di osservare cosa alcuna degna di nota.

Gli animali inoculati nel peritoneo con l'emulsione sopravissero tutti all' inoculazione e non mostrarono fenomeno patologico di sorta ; nè le ricerche culturali e istologiche, praticate 24 ore dopo

(1) È da più di tre anni oramai che da tutti i carcinomi e sarcomi, che mi capita di avere o dal vivo o dal cadavere, io tento culture di Blastomiceti: e solo in due carcinomi coteste culture sono riescite positive. Senonchè appunto in questi due casi io non ho potuto, con tutti i mezzi, riscontrare Blastomiceti nel tessuto.

l'esperimento, dal sangue di una delle Cavie, nè quelle praticate sugli organi dell' altra uccisa in quinta giornata, riescirono positive per i Blastomiceti.

I pezzi poi del tumore innestati si mantennero del loro volume per una diecina di giorni ; e dopo impicciolirono gradatamente per modo che dopo tre mesi circa erano quasi del tutto scomparsi.

Ed in questo caso, come negli altri ne' quali simili esperimenti ho istituiti, io ho studiato il destino de' pezzi del tumore innestati ; ma di questi studì riferirò particolarmente nelle ricerche sperimentali che costituiranno la III^a parte del mio lavoro sul cancro. Quì mi interessa però accennare che, dopo otto giorni dall' innesto, asportato dal coniglio il pezzo di tumore innestato, e osservatolo a fresco in acqua sterile, vi rinvenni ancora numerose e poco o nulla alterate le cellule ripiene di corpi di Russell.

Or io vo' dare un giusto valore alle ragioni che Sanfelice (**20**) adduce per ispiegare l'insuccesso costante che si ha innestando pezzi di tumori dell' Uomo agli animali, e cioè che, adattatisi i parassiti a quel dato ambiente cellulare, male si adattano a un novello ambiente ; ma certo un gran valore hanno anche da avere i risultati negativi culturali, specie quando si ponga mente alla gran quantità di corpi di Russell nel carcinoma esaminato contenuti, e alla facilità estrema di coltivare i Blastomiceti.

3º Onde è che cotesti risultati negativi ribadirono in me la convinzione, che quei corpiccioli intracellulari non erano de' Blastomiceti, e mi incoraggiarono maggiormente a ricercare la natura loro e la loro genesi.

Io dovevo innanzi tutto accertarmi che quei corpiccioli intra e estra-cellulari, osservati nell' esame a fresco del tumore, erano de' *corpi fuxinofili;* e perciò parecchi tagli de' pezzi fissati in alcool colorai con il noto metodo di Russell alla fuxina fenicata e verde al jodo. E riscontrai come non tutti si tingeano in rosso, chè i più piccoli, ordinariamente intra-cellulari, e quelle di media grandezza si coloravano o in verdastro o in roseo ; mentre quelli di considerevole grandezza, intra o estra-cellulari si tingeano in rosso vivo, differenziandosi nettamente da' nuclei cellulari tinti in verde (tav. V, fig. 1). E fra questi ultimi, alcuni ve ne erano che risultavano nettamente composti di due parti distinte, un blocco centrale rosso oscuro, e un alone periferico rosso vivace.

E volli anco assicurarmi se i corpi che io ricercavo erano appunto quelli che Cazin (**6**) aveva studiati; e però ripetetti sui tagli de' pezzi fissati in alcool assoluto tutte le indagini che questo autore nel suo caso aveva praticate.

E riscontrai come:

1° I più grandi di que' corpiccioli si tingeano in rosa col carminio boracico alcoolico, in giallastro col picrocarminio, in giallo-bluastro con l'ematossilina, mentre i più piccoli rimaneano incolori;

2° Colorando con la safranina fenica, o acquosa, o idro-alcoolica di Friedländer, la maggior parte di essi si coloravano in rosa così come il restante tessuto; mentre, se i tagli veniano trattati prima con l'ammoniaca a 15° Baumé, come consiglia Vincent (**24**), o con una soluzione di potassa al 30 °/₀, e dopo li si coloravano con safranina e decoloravano in alcool assoluto, i corpiccioli si tingevano in rosso-aranciato e i nuclei in rosa;

3° Colorando con il bleù di metilene in soluzione acquosa semplice o in soluzione al carbonato di potassa all' 1 per 10000, solamente pochissimi dei corpiccioli, e propriamente quelli di più grosso volume, si tingeano in bleù, mentre tutti gli altri rimaneano incolori;

4° Colorando con il violetto di Ehrlich e scolorando con l'acido nitrico al terzo, i corpiccioli più piccoli rimaneano incolori, quelli di media grandezza assumevano una leggera tinta violacea, e soltanto pochi, i più grandi, si tingano in violetto;

5° Colorando, invece, con il metodo di Kühne al cristal-violetto in carbonato di ammoniaca, e scolorando in soluzione jodo-jodurata, la maggior parte di questi corpiccioli assumevano una decisa colorazione violetta, che resisteva anche ad una prolungata scolorazione; mentre i nuclei delle cellule si tingeano in violetto pallido; e in rosso, quando i tagli fossero stati precedentemente colorati con il picrocarminio ammoniacale (1).

In seguito cimentai questi corpiccioli con i metodi di Sanfelice, specifici per i Blastomiceti; e col primo di essi, al carminio e liquido di Ehrlich, fissazione del colore con acido ossalico, e deco-

(1) È qui giova notare come questo metodo di Cazin, al picrocarminio e cristalvioletto di Kühne, per mettere in evidenza i corpi di Russell, molto simiglia al primo metodo, al carminio e violetto di Ehrlich, che Sanfelice usa per mettere in evidenza i Blastomiceti.

lorazione in alcool assoluto, non mi riescì di colorare che una quantità di corpiccioli relativamente scarso di fronte a quella colorata con il cristalvioletto di Kühne.

E volli ancora studiare come questi corpiccioli si comportassero con l'etere, l'ammoniaca, la potassa, gli acidi minerali, le soluzioni di jodo e quelle osmiche. E l'etere, l'ammoniaca e gli acidi non ebbero alcuna azione su di essi; la potassa fece perdere un po' della loro rifrangenza, e della nettezza del loro contorno; la tintura di jodo allungata li tinse in giallastro; e la soluzione di acido osmico in grigio-giallastro, e i più grandi anche in grigio nerastro.

Or questo modo di comportarsi de' corpi di Russell verso coteste sostanze mi mettea sulla via di giudicare quale fosse la loro natura; ma, per assicurarmi ancora meglio della genesi come della natura loro, ricorsi allo studio de' tagli fissati nella mia miscela osmo-platino-cromo-formica, e colorati con il mio miscuglio di verde malachite, fuxina acida e giallo Martius.

In tagli così preparati, a un piccolo ingrandimento, qua e là si riscontrano ammassi più o meno grandi di corpiccioli rotondeggianti di grandezza varia, e i più piccoli colorati ordinariamente in rosso, i più grandi in verde.

A un ingrandimento ancora maggiore si osserva come cotesti corpiccioli, per lo più sferici, sieno ora liberi lungo i fasci del connettivo che forma lo stroma del tumore, ora inclusi entro le cellule connettivali fisse, o in quelle mobili in via di assumere aspetto epitelioide, o — però raramente — in quelle epiteliali cilindriche proprie del tumore.

A un ingrandimento fortissimo, con lenti a immersione omogenea ad olio, cotesti corpiccioli, liberi o annidati entro le cellule, appaiono di diversa grandezza, poichè ve ne ha di quelli che non raggiungono neanche la grandezza di un corpuscolo rosso del sangue, di quelli che misurano quanto un leucocito, ed altri che raggiungono la grandezza di una grossa cellula epiteliale. Ora i più piccoli sono omogenei, rotondi, e assumono un colorito rosso chiaro uniforme; quelli di media grandezza, similmente rotondi, o appaiono omogenei e uniformemente tinti in rosso, e qualche volta in verde; o presentano un blocco centrale e un alone periferico, e il blocco centrale, che è un raddensamento della sostanza onde i corpiccioli risultano formati, ora appare tinto in rosso-bruno,

ora in rosso-bluastro, ora in verde brillante, ora financo in giallo, e l'alone ora in rosa, ora in rosso-vivo, e qualche volta anche in giallo verdastro; mentre quelli di considerevole grandezza sono ovalari e assumono nel centro una tinta verde-oliva o verde-bluastra, e alla periferia un colore rosso-cupo tendente al verdastro (tav. V, fig. 2).

E se i corpiccioli liberi non si riscontrano d'ordinario aggruppati secondo un certo ordine, a volte però sono disposti in modo da richiamare la forma della cellula, entro la quale un tempo furono contenuti (tav. V, fig. 2 *a*, ecc.).

Entro le cellule poi essi si riscontrano in vario numero, e quasi sempre il numero loro è in ragione inversa della loro grandezza. Così vi ha cellule entro le quali se ne contano trenta e anco più, piccoli e rotondi; e cellule nelle quali non se ne riscontra cho uno, grosso, ovalare. Onde sotto questo aspetto si possono agevolmente distinguere le cellule in due tipi. Nel primo tipo, che corrisponde alla infezione multipla cellulare di Sudakevitch, tutto o quasi tutto il corpo protoplasmatico è ripieno di simili corpiccioli, e la cellula è ingrandita e rigonfiata, e il nucleo è respinto verso la periferia, o mascherato da' corpiccioli, ed ora è normale, ora più o meno alterato, ora ridotto alla sua ombra. Nel secondo tipo la cellula è anco ingrandita e rigonfia, ma molto meno che nel primo tipo, e lo spazio protoplasmatico è solo in parte occupato da simili corpiccioli, al numero di uno a sei e di varia grandezza, e il nucleo può anche essere spostato, ma appare quasi sempre normale.

Nel primo come nel secondo tipo di cellule, entro lo spazio nucleare non si riscontrano mai di simili corpiccioli speciali.

Ora questa descrizione dell' aspetto e della topografia di cotesti corpiccioli speciali corrisponde esattamente a quella che Binaghi (**21**) dà de' corpi riscontrati in 40 de' 53 epiteliomi da lui esaminati; ed io sono lieto che almeno ne' fatti si vada di accordo. Poichè, quanto all'interpretazione, mentre io sui dati sperimentali innanzi esposti e su quelli istologici, che esporrò, sono indotto a negare a cotesti corpiccioli qualsiasi natura parassitaria, Binaghi, su dati esclusivamente istologici — que' dati istologici che per i sostenitori della teoria blastomicetica del cancro sono insufficienti quando sono messi innanzi per dimostrare la natura non parassitaria de' corpi cancerosi, ma diventano sufficientissimi quando sono tirati su a

dimostrarne la natura blastomicetica — Binaghi, dicevo, questi corpiccioli ritiene per Blastomiceti.

Senonchè a me pare che anche istologicamente, oltre che sperimentalmente, si possa agevolmente dimostrare la vera natura loro e la loro genesi.

Che il lettore mi segua nella spiegazione delle figure *a* a *q* della tav. IV e la cosa apparirà manifesta.

Una cellula normale, di quelle libere del connettivo in via di assumere carattere epitelioide, si presenta come è raffigurata in *a*, rotondeggiante, con orlo protoplasmatico manifesto, spazio protoplasmatico completamente ripieno di protoplasma finamente granuloso tinto in rosso, e nucleo, centrale, con filamenti nucleinici colorati in verde e paranucleina (nucleolo) tinta in rosso brillante.

Ora se nella cellula si inizia una degerazione jalina, allora essa appare come in *b*, un po' ingrandita, con protoplasma in parte granuloso, ove si annida il nucleo, e in parte omogeneo, jalino, uniformente tinto in rosso chiaro.

E se la jalinizzazione del protoplasma avanza, in ultimo la cellula si presenta come in *c* e *d*, cioè ingrandita, rigonfia, con protoplasma completamente omogeneo rosso, e nucleo, ancora normale, respinto contro l'orlo anfipirininico cellulare.

Ma la degenerazione del protoplasma non si arresta a questo che potrebbe dirsi il primo grado della jalinosi ; chè, non più uniformemente, ma a singoli punti microscopici la degenerazione progredisce, e nella massa protoplasmatica, uniformemente ialina, appaiono globetti piccoli, minimi, di una sostanza più densa e meno rifrangente del rimanente protoplasma jalinizzato, come in *e*, i quali corpiccioli assumono ancora un colorito rosso brillante. La cellula intanto, durante questa ulteriore degenerazione del suo protoplasma, è venuta sempre aumentando di volume, mentre il nucleo ha perduto della sua vitalità.

In questo primo loro stadio, quando ancora risultano composti di sola sostanza ialina, i corpiccioli non si tingono con nessuno de' colori basici di anilina, comunque preparati, cioè sciolti in soluzione fenicata (Russell), in soluzione di carbonato di ammoniaca (Kühne e Cazin), in olio di anilina (Ehrlich e Sanfelice), ecc., ma si colorano intensamente con quelli acidi (fuxina acida e eosina) e col carminio ; e resistono agli acidi più forti, e pare si rigonfino

nell' acqua distillata, e non si dissolvano nelle soluzioni concentrate di potassa.

È questo che potrebbe chiamarsi il 1° stadio, o, per le speciali proprietà chimiche e cromatiche, *stadio jalino* de' corpi di Russell.

Al quale primo stadio un altro segue che è caratterizzato non tanto da un aumento del volume dei corpiccioli quanto da un maggiore raddensamento centrale della sostanza che li compone; onde essi appaiono come formati da due parti distinte: un alone periferico, che con il mio metodo di colorazione si tinge in rosso vivo, e un blocco centrale, che si colora in violaceo (tav. IV, *h*, *i*, *j*). In questo stadio i corpiccioli si colorano, e più intensamente al centro che alla periferia, in roseo con la fuxina fenica di Russell, e in violaceo pallido con il cristalvioletto di Kühne e Cazin, ma non si colorano con i metodi di Sanfelice, specie con il primo; resistono agli acidi e agli alcali, e pare che non si rigonfino più nell' acqua distillata.

Ed è questo secondo stadio che potrebbe dirsi, secondo me, *stadio pseudocolloideo* de' corpi di Russell, poichè mentre la sostanza, onde risultano costituiti, dà con i miei metodi la reazione della sostanza jalina alla periferia, al centro ne dà una che accenna a quella della sostanza colloidea.

Il terzo periodo poi è caratterizzato da una decisa degenerazione colloidea del blocco centrale de' corpiccioli, mentre l'alone appare ialino. Ed è in questo stadio che essi appaiono identici morfologicamente ai Blastomiceti, poichè risultano nettamente costituiti da un blocco centrale che, con il mio metodo, si tinge in verde e potrebbe interpretarsi come il cosiddetto nucleo del Blastomicete, e da un alone periferico, spesso a doppio contorno, che si colora in rosso e potrebbe ritenersi come la capsula del Blastomicete (tav. IV, *k, l, m,* ecc.). In questo stadio i corpiccioli possono raggiungere considerevole volume, resistono agli acidi e agli alcali, e si colorano col metodo di Russell, con quello di Cazin e anco con quelli di Sanfelice.

Ed a questo terzo periodo, che può dirsi *colloideo,* può alle volte seguire un quarto, nel quale il blocco centrale subisce una ulteriore degenerazione, onde col mio metodo invece che in verde si tinge in giallo (tav. V, fig. 2, *d*) così come la sostanza amilacea de' corpi amilacei del midollo spinale. Ed è in questo quarto stadio, o *stadio amilaceo*, che i corpi di Russell reagiscono molto splendidamente a'

metodi di Sanfelice, oltre a quello di Russell e Cazin, e resistono agli acidi e agli alcali in soluzioni concentrate.

Con l'aumento di volume e il progredire del processo degenerativo de' corpiccioli camminano di pari passo l'aumento di volume e le alterazioni delle cellule nelle quali essi si rattrovano. E il nucleo cade in una lenta necrosi, e il contorno cellulare (orlo anfipirinico) si assottiglia gradatamente fino a tanto che scompare ; onde, rotta qualsiasi barriera, i corpiccioli appaiono liberi nel tessuto, e per un certo tempo conservano ancora la distribuzione che avevano entro le cellule; ma in seguito vengono trascinati in vario senso dalle correnti di liquidi plasmatici, onde li si riscontrano in vario numero e modo aggruppati in mezzo al tessuto (tav. V, fig. 2, *b*, *c*, ecc.).

Così da questa serie di ricerche istologiche e sperimentali io mi sento autorizzato a conchiudere, che i corpi di Russell, riscontrati nel caso occorsomi, non sono de' Blastomiceti, ma il prodotto di degenerazione, dalla jalina alla colloidea, del protoplasma cellulare.

E che per degenerazioni cellulari speciali possano prodursi i corpi a fuxina, io ho anco sperimentalmente potuto constatare.

Poichè, studiando le alterazioni che nei reni de' Conigli si producono per avvelenamento acuto e cronico da sublimato, negli animali avvelenati con 1,5 milligr. di sublimato per ogni chilogramma di peso e uccisi dopo trentasei ore, io ho riscontrato:

1° Cellule di tuboli renali con jalinizzazione circoscritta del protoplasma, che alcune volte si spinge fino alla degenerazione colloidea del centro del blocco jalino ; onde entro lo spazio protoplasmatico appaiono corpiccioli di varia grandezza, i più piccoli omogenei e tinti in rosso, i più grandi con blocco centrale in verde e alone in rosso vivace — quando sieno trattati con i miei metodi di fissazione e colorazione — in tutto simili a quelli che si riscontrano nelle cellule cancerigne (tav. V, fig. 3, *a*) ;

2° Veri corpi di Russell, liberi, ordinariamente riuniti in cumoli di 3 a 5 elementi, con manifestissimo blocco centrale colloideo, e membrana involgente jalina, in tutto simili a quelli che si riscontrano nel cancro (tav. V, fig. 4) ;

3° Veri corpi di Russell, liberi, entro il lume dei tuboli renali, e in gran numero; dei quali i più piccoli sono omogenei e i più gross

hanno blocco centrale e membrana involgente, e reagiscono, specie gli ultimi, così ai miei come ai metodi di Sanfelice (tav. V, fig. 5). Quando esporrò le ricerche sull' avvelenamento da sublimato io dirò come sieno varî i punti di origine de' corpi di Russell (dal protoplasma cellulare, da' corpuscoli bianchi del sangue, ecc.). Quì mi basta aver accennato come sperimentalmente si riesca a produrre veri corpi di Russell per speciali alterazioni cellulari.

BIBLIOGRAFIA.

De' lavori sono notati solo quelli citati nel testo.

1. Russell, An address on a characteristic organism of cancer. *British medical Journal,* 1890.

2. Soudakewitch, Recherches sur le parasitisme intracellulaire et intranucléaire chez l'Homme. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

3. Foà, Ueber die Krebsparasiten. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde,* XII, 1892.

4. Ruffer and Walker, On some parasitic Protozoa found in cancerous tumours. *Journ. of path. and bact.*, october 1892.

5. Metchnikoff, Note au sujet du mémoire de M. Soudakevitch. *Annales de l'Institut Pasteur,* 1892.

6. Cazin, Contribution à l'étude des dégénérescences cellulaires. *Journal de l'anat. et de la phys.*, p. 593, 1890.

7. Bergonzini, Sui cosiddetti caratteristici organismi del carcinoma. *Rassegna delle scienze mediche,* Modena, VI, p. 97.

8. Shattock and Ballance, Negative results of psorospermial inoculation in animals. *Brit. med. Journal,* 1891.

9. Raum, Ueber granuläre Einschlüsse in Geschwulstzellen. *Arckiv für mikr. Anat.*, XXXIX, 1892.

10. Klein, Ueber die Beziehungen der Russellschen Fuchsinkörperchen, etc. *Ziegler's Beiträge,* XI, 1892.

11. Nöggerath, *Beiträge zur Structur und Entwickelung des Carcinoms.* Wiesbaden, 1892.

12. Rossi, I corpuscoli-fuxina di W. Russell. *Riforma medica,* n° 260, 1893.

13. Touton, Ueber Russell'schen Fuchsinkörperchen und Goldmannschen Kugelzellen. *Virchow's Archiv,* CXXXII, p. 427.

14. Cazin et Duplay, Recherches sur la nature parasitaire du cancer. *Congrès intern. d'hygiène de Londres,* août 1892.

15. Letulle, Dégénération hyaline des cellules. *Bull. de la Soc. anatomique,* 15 mai 1891.

16. Pianese, Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. *Erstes Supp.-heft d. Ziegler's Beiträge,* 1896.

17. Sanfelice, Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart, etc. *Centralblatt für Bacteriol. und Parasitenkunde,* XVII, p. 743.

18. Sanfelice, Sull' azione patogena de' Blastomiceti. Tre memorie. *Annali d'Igiene sperimentale; Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten,* 1895 e 1896.

19. Sanfelice, Sull' azione patogena de' Blastomiceti, come contributo all' etiologia de' tumori maligni. *Il Policlinico, sez. chir.,* 1895.

20. Sanfelice, Ueber die experimentelle Erzeugung der Russell'schen Fuchsinkörperchen. *Centralblatt für Bakter. und Paras.,* XXIII, 1898.

21. Binaghi, Sulla presenza de' Blastomiceti negli epiteliomi, ecc. *Il Policlinico, sez. chir.,* 1896; *Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten,* 1896.

22. Pianese, Sulla teoria blastomicetica del carcinoma, e delle specifiche colorazioni de' Blastomiceti. *Giornale delle scienze mediche.* Napoli, 1897.

23. Sanfelice, Sull' azione patogena de' Blastomiceti. Memoria terza. *Annali d'igiene sperimentale,* p. 285, 1896.

24. Vincent, Sur la présence d'éléments semblables aux psorospermies dans l'épithélioma pavimenteux. *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie,* p. 122, 1890.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE IV E V

Tutte le figure sono designate con la camera lucida di Zeiss, e ad un ingrandimento di 667 diametri.

Tavola IV

Fig. *a-q* della tav. IV. — Fissazione nella mia miscela osmo-cromo-platino-formica, e colorazione nel miscuglio di verde malachite, fuxina acida e giallo Martius. — *a*, cellula normale con protoplasma granuloso; *b*, cellula con protoplasma per metà jalinizzato; *c*, *d*, cellule con protoplasma completamente jalinizzato : il nucleo è respinto alla periferia, e le cellule sono aumentate di volume, rigonfie; *e*, cellula con il primo inizio de' corpi di Russell, per ulteriore metamorfosi a globetti minimi della sostanza ialina; *f*, *g*, cellule nelle quali i corpiccioli ialini sono aumentati di volume, e qualcuno raggiunge quello di un corpuscolo rosso del sangue. Fase ialina, o 1° stadio de' corpi di Russell corrispondente all' infezione multipla cellulare di Sudakevitch; *h*, *i*, *j*, cellule nella quale riscontransi molti corpi di Russell, alcuni nel primo ed altri nel secondo stadio o pseudocolloideo, nel quale i corpuscoli cominciano a presentare un blocco centrale più oscuro e raddensato che si colora diversamente dell'alone periferico; *l*, cellula nella quale, oltre il primo e il secondo stadio, si osserva anche il terzo stadio, o *colloideo* dei corpi di Russell, nel quale i corpi risultano manifestamente costituiti da un blocco centrale di sostanza colloidea tinto in verde (nucleo del Blastomicete) e un alone di sostanza ialina colorato in rosso (capsula del Blastomicete) ; *k*, *m*, mostrano il progressivo aumento di volume dei corpi di Russell del terzo stadio, l'ingrandimento delle cellule che li contengono, e l'assottigliamento dell' orlo anfipirininico cellulare; *n*, *o*, mostrano principalmente come i corpi di Russell, rotta la barriera cellulare, diventano liberi; *q*, una cellula con un sol grosso corpo di Russell, nel terzo stadio.

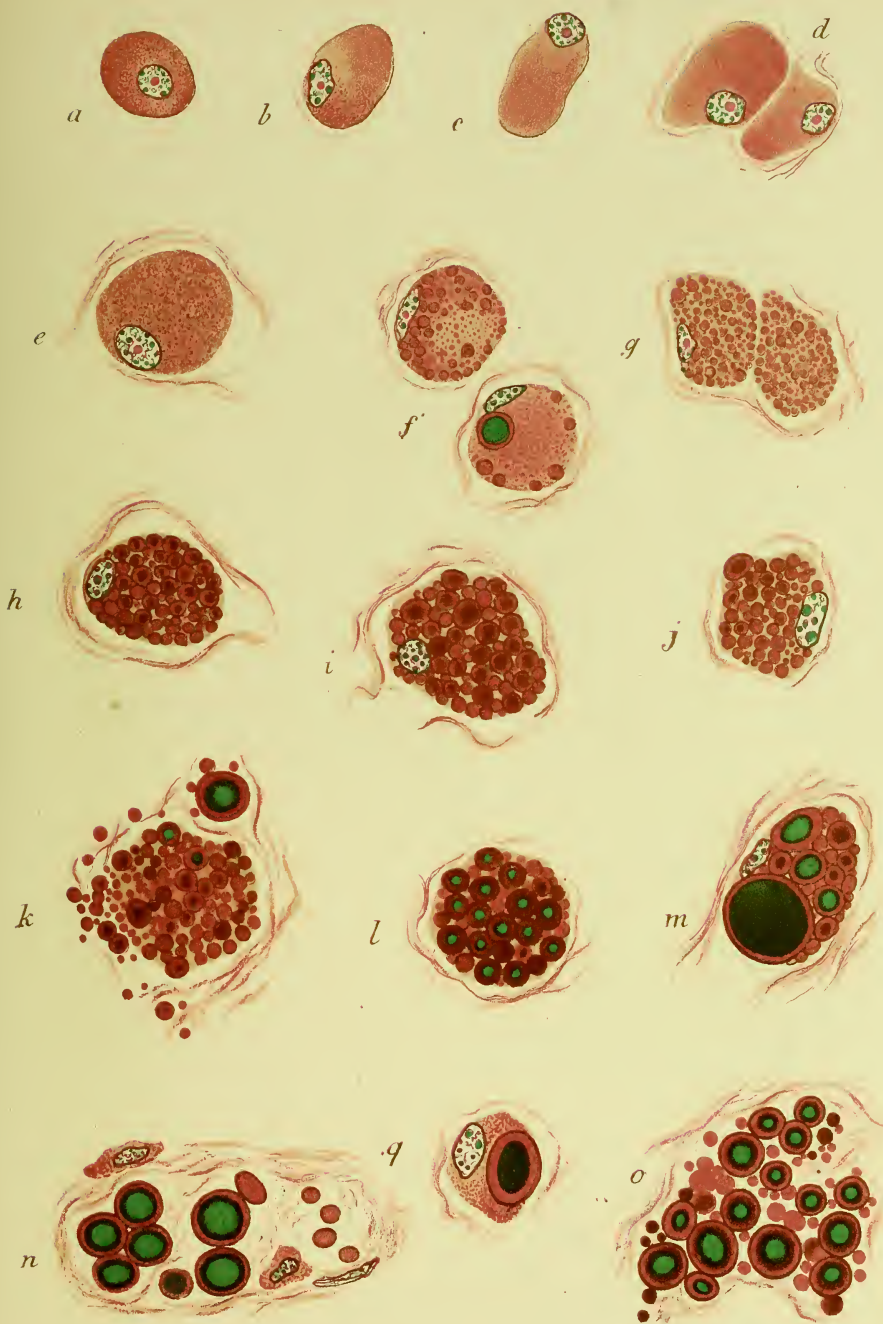
Tavola V

Fig. 1. — Fissazione in alcool assoluto : colorazione con il metodo di Russell. Una cellula cancerigna con tre corpi fuxinofili.

Fig. 2. — Fissazione e colorazione con i miei metodi. Nella figura riscontransi tutti gli stadii de' corpi di Russell, liberi e intracellulari. *a*, intracellulari, nello stadio jalino ; *b*, liberi, ma ancora serbanti l'aggruppamento che avevano nella cellula disfatta, alcuni nello stadio ialino, altri in quello colloideo ; *c*, un grosso corpo libero nel terzo stadio con blocco colloideo e alone jalino ; *d*, tre grossi corpi liberi, nel quarto stadio (amilaceo), con blocco amilaceo in giallo, e alone in rosso ; *e*, tre altri grossi corpi liberi, con blocco centrale colloideo, orlo sottile jalino, e spazio vuoto fra il blocco e l'orlo ; *f*, altri corpi liberi, colloidei nel centro, ialini alla periferia, e pseudo-colloidei nella zona media. Si notino inoltre nel centro della figura quel grosso corpo di Russell ovalare, e sparsi quà e là tutti que' piccoli corpiccioli ialini di varia grandezza e forma, isolati o variamente aggruppati.

Fig. 3. — Fissazione e colorazione con i miei metodi. Sezione trasversa di un tubolo renale di Coniglio avvelenato con sublimato ; *a*, Una cellula con degenerazione, dalla jalina alla colloidea, del protoplasma.

Fig. 4. — Fissazione e colorazione con i miei metodi. Rene di Coniglio con avvelenamento da sublimato. *a*, cinque corpi di Russell liberi ; *b*, una cellula con jalinizzazione circoscritta del protoplasma.

Fig. 5. — Fissazione in alcool assoluto. Colorazione con verde malachite e safranina, e scoloramente in acido ossalico. Sezione longitudinale di un tubolo renale di Coniglio con avvelenamento acuto da sublimato. Corpi di Russell liberi nel lume del tubolo, alcuni omogenei, altri con capsula e blocco centrale.

Onufrio e Pianese dis. E. Oberlin, lit.

CORPI DI RUSSELL

Onufrio e Pianese dis. *E. Oberlin, lit.*

CORPI DI RUSSELL